

馬堡病毒(Marburg virus)簡介

馬堡病毒(Marburg virus)簡介

胡伯賢^{1,3} 璩大成¹ 顏慕庸²

台北市立聯合醫院¹ 和平院區² 仁愛院區³ 國立陽明大學

前 言

近來南非安哥拉爆發馬堡病毒(Marburg virus)群聚感染，死亡率高達九成，舉世震驚。絲狀病毒(Filo-viruses)原本就惡名昭彰，屬下的伊波拉病毒(Ebola virus)及馬堡病毒會引起出血熱(hemorrhagic fever)，以高傳染率及高死亡率稱著；每次現蹤，都會吸引各國及世界衛生組織高度關切。此屬病毒被列為第四級高度危險的微生物，在處理組織樣本及操作該病毒實驗時，須做最高級的個人防護，避免院內感染或實驗室感染的發生；也僅能在最高防護規格的實驗室(BSL4 實驗室)內，由少數經歷完整訓練認證的人員操作。雖然我們已知這病毒近 50 年，可是所知仍有限，每次疫情都來去無蹤，無從防範。伊波拉病毒曾有 3 次感染 200-300 人以上的群聚事件，相對而言，同樣是絲狀病毒之馬堡病毒以往的事件，規模就小得多，也較少見；直到今年安哥拉疫情，我們才見識到馬堡病毒的威力不容小觀。

流行病學

馬堡病毒於 1967 年於德國馬堡市某藥廠引起實驗室人員感染出血熱，隨後波及家屬及醫護人員，疫情也散佈到法蘭克福和前南斯拉夫的貝爾格勒[1]。此波疫情共有 32 位出血熱病患，其中 26 位有接觸到染病的猴子，院內感染有 4 位，總計 7 位患者死亡。實驗室裡來自烏干達的非洲綠猴(African green monkey)是感染源，直接接觸到猴子血液或器官組織即有可能被感染，不太像是飛沫傳染，接觸傳染較為可能；非洲綠猴接種馬堡病毒後，全數發病死亡。其後僅在南非及東非有零星案例，於 1998 年至 2000 年在剛果有一波大規模疫情，因內戰因素，個案以回溯式調查，總計有 73 位病患，其中 60 人死亡[2]。可能起源於礦工在工作時接觸到動物感染，有人臆測是蝙蝠；也有人傳人的證據，此為第一次非實驗室感染導致大規模疫病[2]。今年安哥拉又爆發另一次大規模疫情，截至 4 月 7 日世界衛生組織報告有 200 人染病，其中 12 人為醫護人員，173 位病患死亡，南非亦有死亡病例報告，災情恍若伊波拉病毒。世界衛生組織歷年的馬堡病毒疫情請參照表一[1]。

帶原者目前仍然未明，馬堡病毒如此，伊波拉病毒也是如此。在自然界中，至今未曾在人及猿猴以外的物種發現馬堡病毒或伊波拉病毒。第一個馬堡病毒出血熱患者，如何經由動物感染此病毒，隨後發病，再引發二次感染，仍然未明。已知傳染途徑為：直接接觸的猴子、人之血液或器官組織而感染[1]。所以醫護人員及殯葬人員在未著防護裝備下，直接接觸患者，方有二次感染發生，感染圈遂逐步擴大[3]。伊波拉病毒曾有經由污染的針頭、針筒傳播[3]。此波的安哥拉疫情，以小於 5 歲的小孩子災情最為慘重，類似伊波拉病毒院內感染的模式再次浮現，有報導與疫苗接種有關，可能為疫苗、或針頭污染所致，其後二次感染發生，家屬與醫護人員陸續發病。目前為止，疫情尚未和緩。世界衛生組織有報告馬堡病毒還可經由性行為傳播[4]。

有學者在非洲疫區以血中馬堡病毒抗體做普察，發現只有不到 2%的居民呈陽性反應，推論出馬堡病毒是一罕見但高致死率的疾病[5]。

病毒結構及特性

絲狀病毒(Filoviridae)以其獨特的外形呈長絲狀而得名，為 single negative-stranded linear RNA 病毒，核酸長度為 19.1 kb，屬下的伊波拉病毒及馬堡病毒特性如表二[1]。病毒直徑為 80 nm，由 ribonucleocapsid complex(RNP)構成核心，外包脂質外套。結構蛋白之氨基酸序列在此二病毒間相似性頗高，核酸序列則顯示差異性[6,7]。馬堡病毒 7 個組成蛋白質及其功能請參照表三[1]。

病毒在複製時和其他 RNA 病毒一樣，可容許較高的基因誤差率，也缺乏校正機制，所以同一患者不同時間、不同患者或物種的基因，就有差異[8]。絲狀病毒在室溫下具傳染力，不過在 60°C 下 30 分鐘即可摧毀其傳染性，另外以紫外線、 γ 線、1%福馬林(formalin)、酒精(ether)、 β -propiolactone、phenolic disinfectants 亦可殺死病毒[9]。

病理現象

絲狀病毒死亡個案呈現全身各器官廣泛出血，肝臟、腎臟、淋巴組織等內臟壞死現象，腦部呈廣泛性腦炎反應，凝血機制被活化，有血管內血栓。肝臟、腎臟、脾臟、腎上腺等內臟，可以檢測出病毒抗原。馬堡病毒更可在內臟組織存活許久，染病後 4 到 5 週仍可從人體肝臟及眼前房液分離出病毒，精液可長達 12 週之久。

臨床表現與診斷、治療

馬堡病毒出血熱潛伏期約 5 到 10 天，以突發性發燒、畏寒、頭痛、倦怠、食慾不振表現；隨後喉痛、腹痛、嘔吐、咳嗽、關節疼、腹瀉、結膜炎、咽喉炎，呈現出脫水、意識紊亂；第 5 到 7 天出現特殊無癢性皮炎，呈脫屑狀，主要在軀幹。疾病逐漸加重，有黃膽、胰臟炎、體重減輕、意識紊亂、休克，和多重器官衰竭等。病情發展至高峰時，有出血現象，諸如腸胃出血、黏膜出血、紫癍等，與預後有關。血液檢驗有下列異常：白血球下降($<1,000/\mu\text{L}$)，血小板降低($50,000-100,000/\mu\text{L}$)，GOT 及 GPT 上升，血中蛋白上升，蛋白尿，凝血時間延長；晚期會有次發性細菌感染[1,10]。馬堡病毒出血熱的臨床表現請參照圖一[1]。

死亡的個案早期即有臨床症狀，發生出血現象及休克後之 6 到 16 天患者身故。以往馬堡病毒出血熱的死亡率較低，有學者歸之於大多數馬堡病毒出血熱的患者在歐洲發病，也在歐洲治療；而伊波拉病毒出血熱在非洲發病，所以有高死亡率[1]。然而剛果與安哥拉的馬堡病毒出血熱疫情，死亡率高達 80%-90%以上，宛若伊波拉病毒出血熱，似乎附和此一說法[2]。

馬堡病毒出血熱的恢復期比較長，可能之併發症有隨睪丸炎、復發性肝炎、橫斷脊髓炎或眼睛葡萄膜炎等[10]。

診斷馬堡病毒出血熱須注意病史，有否至非洲疫區旅遊、有否接觸猴子、有否接觸出血熱患者、有否在其他醫療機構接受診療(尤其是爆發疫情的醫療機構)，身上有否皮診等，以上都是重要線索。絲狀病毒出血熱

的倦怠、消瘦、腹瀉等症狀較其他出血熱嚴重。絲狀病毒的實驗診斷請參照表四[1]。其中最常以 indirect immunofluorescence assay (IFA)來檢驗有否抗體，維須注意此檢驗之偽陽性反應，故一定要以其他檢驗來做確診，如 antigen ELISA、IgM-capture ELISA、PCR、及病毒培養等方法[1,10]。

目前仍未有具療效的抗絲狀病毒藥品，僅能提供病患支持療法。以輸液或輸血來維持血液及體液平衡，治療休克和其他器官衰竭等等，靜待病患的恢復。以往曾以 interferon 及恢復期患者的抗體血清治療急性出血熱病患，然其療效尙待評估。至於 ribavirin，於實驗室檢測中，發現對絲狀病毒毫無效果[1]。

病患要隔離，故須立即劃分絕對隔離區域；僅有少數合格的臨床醫療人員允許進入此隔離區域，在接觸患者及體液、檢體前，都須遵循標準防護措施，著防護裝備後，方可接觸病人及體液、檢體；不要用手直接接觸患者顏面，即使穿戴手套時也要儘量避免此一行爲；清潔消毒的非醫療人員，要經訓練，亦須遵循標準防護措施，著防護裝備，方可執行環境及物品消毒，暨感染性廢棄物的處理；儘可能減少侵入性醫療行爲；環境與醫療用品、感染性廢棄物的清潔消毒要徹底，以稀釋 10 倍的 5% 漂白水消毒患者體液及屍體，以稀釋 100 倍的漂白水消毒環境、用品及其它；病房裝置高效率濾網(HEPA)以濾過微粒，避免飛沫傳染 [11,12]。於動物實驗室，來自疫區的猿猴都須隔離檢疫，以防止病毒侵入[13]。

表一 馬堡病毒歷年疫情

國家	年代	病患數	死亡率	感染來源
德國	1967	32	23%	烏干達進口非洲綠猴
辛巴威	1975	3	33%	?
肯亞	1980	2	50%	?
肯亞	1987	1	100%	?
剛果	1998	73	82%	
安哥拉 *	2005	200	86%	

* 截至 94 年 4 月 7 日世界衛生組織報告

表二 馬堡病毒及伊波拉病毒的特性

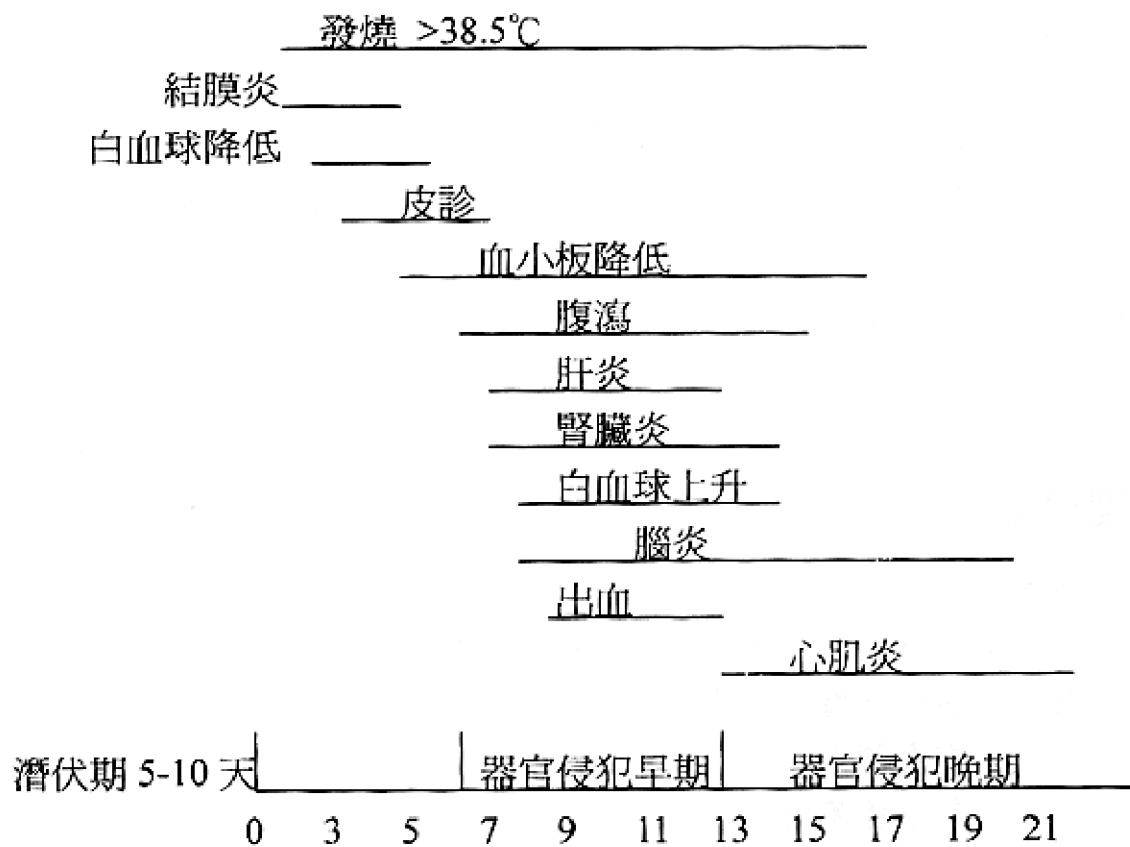
特性	馬堡病毒	伊波拉病毒
Antigenic cross reaction	No	No
Subtypes	1	4
Glycoprotein	170kDa	140kDa
Terminal sialylation of carbohydrates	No	Yes
Nucleoprotein	95kDa	105kDa
Nonstructural proteins	0	1
Gene overlaps	1	>1
Overlapping ORF in gene 2	Yes	No

摘自：Feldmann et al: Advances in Virus Research 1996;47:16

表三 馬堡病毒 7 個組成蛋白質及其功能

蛋白質	氨基酸	位置	功能
Nucleoprotein (NP)	695	Ribonucleocapsid complex	Encapsidation
Viron structural protein 35 (VP35)	329	Ribonucleocapsid complex	Phosphoprtien
Viron structural protein 40 (VP40)	303	Ribonucleocapsid complex	Matrix protein
Glycoprotein (GP)	681	Surface (transmembrane protein)	Receptor binding Fusion
Viron structural protein 30 (VP30)	281	Ribonucleocapsid complex	Encapsidation RNA binding
Viron structural protein 24 (VP24)	253	Membrane-association	?
Large protein (L)	2331	Ribonucleocapsid complex	RNA-dependent

摘自：Feldmann et al: Advances in Virus Research 1996



摘自: Feldmann et al: Advances in Virus Research 1996

圖一 馬堡病毒出血熱的臨床表現

表四 絲狀病毒出血熱的實驗診斷

檢驗	檢體	檢驗標的
ELISA	血清	antiviral antibodies
IFA	血清	antiviral antibodies
Immuno blot	血清	antiviral antibodies
Antigen ELISA	全血、血清、組織	viral antigen
Immunohistochemistry	組織	viral antigen
Fluorescence assay	組織	viral antigen
RT-PCR	全血、血清、組織	viral nucleic acid
Virus isolation	全血、組織	viral particle
Electron microscopy	全血、組織	viral particle

改自：Feldmann et al: *Advances in Virus Research* 1996;47:35

ELISA: enzyme linked immunosorbent assay

IFA: indirect immunofluorescence assay

PCR: polymerase chain reaction

參考文獻

1. Feldmann H, Klenk HD: Marburg and Ebola viruses. *Advan Virus Resear* 1996;47:1-52.
2. Bertherat EJ, Talarmin A, Zeller H: Democratic Republic of the Congo: between civil war and the Marburg virus. *Med Trop (Mars)* 1999;59:201-4.
3. Baron RC, McCormick JB, Zubeir OA: Ebola hemorrhagic fever in southern Sudan: hospital dissemination and intrafamilial spread. *Bull WHO* 1983;61:997-1003.
4. Siegert R, Shu HL, Slenczka W, et al: Zur Athiologie einer unbekanntenen von Affen ausgegangenen Infektionskrankheit. *Dtsch Med Wochenschr* 1967;92:2341-3.
5. Bausch DG, Borchert M, Grein T, et al: Risk factors for Marburg hemorrhagic fever, Democratic Republic of the Congo. *Emerg Infect Dis* 2003;9:1531-7.
6. Sanchez A, Kiley MP, Klenk HD, et al: Sequence analysis of the Marburg virus nucleoprotein gene: comparison to Ebola virus and other non-segmented negative-strand RNA viruses. *J Gen Virol* 1992;74:347-57.
7. Bukreyev AA, Volchkov VE, Blinov VM, et al: The VP35 and VP40 proteins of filoviruses: homology between Marburg and Ebola viruses. *FEBL Lett* 1993;332:41-6.

8.Holland JJ: Genetic diversity of RNA viruses.Curr Trop Microbiol Immunol 1993;176:1-226.

9.Centers for Disease Control and Prevention:Biosafety in Microbiology and Biomedical Laboratories. US Department of Health and Human Services (HHS), Publication No. (CDC) 93-8395. 1993 US Government Printing Office, Washington, DC.

10.<http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpag-es/dispages/marburg/qa.htm>

11.World Health Organization. Viral hemorrhagicfever-management of suspected cases. Wkly Epidemiol Rec 1995;70:249-56.

12.<http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/vhfmanual/entire.pdf>

13.Centers for Disease Control and Prevention.Update: Ebola-related filovirus infection in nonhuman primates and interim guidelines for handling nonhuman primates duringtransit and quarantine. MMWR 1990;39:22-24,29-30.